

膀胱过度活动症药物临床试验指导原则

二〇一七年十二月

中药新药用于类风湿关节炎临床研究 技术指导原则

一、概述

类风湿关节炎（Rheumatoid Arthritis, RA）是一种以慢性对称性小关节病变为主的系统性自身免疫病。目前认为本病发病原因与遗传、感染、性激素水平、环境等因素相关。基本病理改变为慢性滑膜炎和血管翳，关节外表现则多与血管炎有关。

RA 在各年龄中皆可发病，尤以 25—50 岁为好发年龄，未经治疗的 RA 致残率高，5—10 年的致残率可高达 60%，并可伴随关节外损害，累及心、肺、肾等多脏器、多系统，严重影响患者的生活质量。世界的患病率为 0.5%—1%，我国的患病率大约为 0.28%—0.4%。目前 RA 缺乏根治方法，临床治疗以控制关节炎症症状、改善体征，达到临床缓解或降低疾病活动，延缓关节破坏，保持躯体功能，减少并发症，提高生活质量为目标。

RA 在中医古籍文献中常被描述为“痹证”，上世纪 80 年代初期确立了中医“尪痹”的诊断名称。中医治疗以扶正祛邪，因时因地因人的三因制宜为基本原则，辨证施治是临床治疗的核心，充分考虑患者年龄、体质及生活环境，结合疾病分期、疾病活动度、疾病预后等不良因素。中药、中西药联合治疗是中医治疗 RA 的

主要方法，而加用中医外治法在很大程度上缩短了起效时间、提高了治疗效果，在 RA 的治疗过程中具有不可替代的作用。

中药复方治疗本病最为常用，当复方制剂涉及有毒药材时，除常规的安全性指标外，应根据药物的前期毒理学研究结果、剂型特点和可能作用环节设置特异性的安全性指标，重点关注，加强安全性的监测。药物临床试验的结果应优于已上市的同类阳性对照药，以证明涉及毒性药材药物的上市临床价值。

中药新药常与 DMARDs 药物联合使用，在进行联合用药探索性研究时，联合方案中中药新药的药物起始剂量确定需要考虑药物之间的相互作用可能导致毒副作用的增加，前期应进行必要的药代动力学研究，设计最佳给药剂量。

本指导原则是开展 RA 中药新药研究时需要考虑的一般性原则，集中了技术审评部门和业内专家目前较为一致的看法和认识。如果中药新药申办者根据所申请新药的药物处方、作用特点、适应症和前期研究基础，提出超出本指导原则的研究设计，并且能够有充分的科学依据说明其科学性和合理性，也同样可以进行新药研究。

二、临床定位

新药临床试验应该是目标明确、设计合理、分步推进和规范实施的系列科学研究过程。临床治疗以控制症状、改善体征，达到病情缓解或降低疾病活动，延缓关节破坏，保持躯体功能，减少并发症，提高生活质量为目标。根据所开发新药特点、临床运用经验、前期的研究结果合理假设临床定位，一般可以从以下一

个或几个方面考虑。中药复方新药的中医证候疗效评估也是必不可少的。

（一）改善临床症状或体征

RA 主要临床症状包括关节疼痛、肿胀、晨僵及关节功能受限等等。在不影响原有治疗方案疗效的前提下，中药新药可以定位在缓解疼痛等与 RA 疾病相关的临床症状或体征上。随着症状和体征的改善，患者生活质量常常随之改善，故建议疗效指标中应包含生活质量的评估。

（二）改善病情

目前治疗 RA 的药物通过改善病情、降低疾病活动度，最终达到临床缓解或低疾病活动度，保持躯体功能，提高生活质量。中药新药研究中，常与改善病情的抗风湿性药物（Disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs）联合应用，如申办者根据前期临床运用经验及研究结果认为中药新药在改善病情方面确有疗效，也可以尝试单用新药治疗。

（三）延缓放射学进展

RA 以关节滑膜慢性炎症为主要表现，最终导致软骨与骨破坏、关节结构失常，造成关节活动受限、肢体残疾，因此，骨破坏一直是临床关注的重点，中药新药研究也可以定位于延缓放射学进展。

（四）其他临床定位

另外，为体现中药新药的特色，除了以上临床定位外，中药新药也可以考虑其他方面的临床定位。此种情况下，临床定位所

反应的疗效，应是患者和医师都认可的 RA 疾病相关的其他方面的疗效，或者是减少治疗 RA 常用的具有明显副作用西药的使用时间、剂量或种类，并建立在不加重病情、体现其临床实用性和临床价值的基础上。

三、临床试验要点

研究应以临床定位为纲，科学设计临床试验方案，保证临床试验结论的可靠性，以评价新药的临床价值和上市价值。临床试验设计重点关注的技术问题包括受试者的合理选择、给药方案的设计、对照药的选择、观察周期、疗效和安全性观察指标等。

（一）诊断标准

目前，RA 西医分类标准有 1987 年美国风湿病学学会分类标准和 2010 年美国风湿病学学会/欧洲抗风湿联盟分类标准，疾病诊断应依据目前国际和国内公认的、最新的分类标准。

中医证候诊断方面，应参照目前行业的公认标准，常见中医证候包括风湿痹阻证、寒湿痹阻证、湿热痹阻证、痰瘀痹阻证、瘀血阻络证、气血两虚证、肝肾不足证和气阴两虚证等（详见附件）；但也常有相互兼夹或伴其他兼证，应予注意。

（二）受试者选择

1. 纳入标准

由于 RA 病情复杂、病程呈慢性进展，影响新药疗效的混杂因素较多，新药研究时，应根据新药的不同临床定位、不同的研究目的，关注受试者在纳入研究时疗效指标的轻重程度和影响疗效判定的药物种类和剂量，进行必要的限定。对影响疗效判定的

药物种类和剂量的规定详见“（九）合并用药”。

定位在改善临床症状或体征的新药研究，如以减轻 RA 关节疼痛为目的，可通过对疼痛 VAS 评分进行限定，以便选择疼痛症状较重的患者；定位在改善病情的新药研究，应对入组时 RA 疾病活动度进行限定；定位在延缓放射学进展的新药研究，应选择 X 线分期在 II 期以下的受试者。

2.排除标准

对于存在影响新药疗效评价有伴发疾病的受试者，如系统性红斑狼疮、干燥综合征、肌炎或皮炎，严重内科疾病、精神疾病、药物过敏、妊娠（或计划妊娠）等，或正在参加其他临床试验的受试者，应予以排除。同时，还应根据新药处方中有无毒性药物，分别对肝肾功能加以限定。

受试者剔除标准参见《中药新药临床研究一般原则》。

（三）退出和中止试验标准

1.退出标准

试验中如出现受试者治疗无应答，甚至病情加重或者出现严重并发症及严重不良事件者，该受试者一般应中止研究、退出试验，并采取必要的应对措施。试验开始前，申办者应拟定终止试验标准及补救治疗方案。另外，根据知情同意书的规定，受试者有权中途退出试验，或受试者虽未明确提出退出试验，但不再接受用药及检测而失访，也属于“退出”（或称“脱落”），应尽可能了解其退出的原因。

2.中止标准

以下情况应及时中止新药临床试验：在试验中发现临床试验

方案有重大失误，或者在实施中发生了重要偏差，难以评价药物效应；临床试验中发生严重安全性问题，研究者认为受试者安全性可能受到危害。

（四）给药方案的设计

研究者应根据中药、天然药物的组方特点，结合既往应用情况、药物的作用方式及不良事件发生情况来确定给药方案。由于中药新药常常需要与 DMARDs 药物联合使用，在进行联合用药探索性研究时，前期应进行必要的药代动力学研究，确定联合方案的人体单次和多次给药的药代动力学特征，重点评价药代动力学与其给药剂量、安全性和临床疗效之间的关系（暴露-效应关系），设计最佳给药剂量。外用药物的剂量确定比较困难，还应考虑目标关节的大小、数量、病变范围、皮肤吸收速率、受试药物载药量、透皮性等因素，详细规定药物应用部位、用法、用量（包括计量方法等）及时间等。

（五）对照药的选择

对照药可以根据不同临床定位来选择，除了安慰剂外，还可以选择国际国内 RA 诊疗指南中推荐的与试验药物作用相似的西药或有明确循证医学证据的功能主治相近的中成药作为对照药物。

1. 定位在改善临床症状或体征的新药研究

定位在改善临床症状或体征的新药研究，可以选择安慰剂、非甾体类抗炎药 (Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs) 或具有明确循证医学证据的功能主治相近的中成药作为对照药。

中成药作为对照药时，除功能主治相近外，原则上应选择制剂类型及用法用量相同的品种，尤其是选择外用对照药物时，还应注重对照药的颜色、气味、性状等方面与试验药物的一致性。

2.定位在改善病情和延缓放射学进展的新药研究

联合 DMARDs 药物进行加载试验研究的中药新药研究，可以根据药物特点，选择公认有效的 DMARDs 药物或者安慰剂作为对照药。单独使用的中药新药研究，在选择对照药时应符合伦理学相关规定。如选择 DMARDs 药物作为基础治疗或对照药物时，以单用 DMARDs 药物为宜。

（六）筛选期、疗程和随访

根据新药研究中纳排标准所需要的评估时间来设定筛选期，一般设定在 3 天至 2 周之内。疗程及随访时间应根据药物作用特点和临床定位来确定。

1.定位在改善临床症状或体征的新药研究

疗程以 4 周为宜，每 1 至 2 周为评价时点，如需要随访应重点关注临床症状缓解的持续时间及迟发的不良反应，以短期随访为宜，如 1 至 4 周。

2.定位在改善病情的新药研究

疗程以 12 周至 24 周为宜，每 4 周为评价时点，建议疗程结束后至少随访 4 至 12 周。

3.定位在延缓放射学进展的新药研究

疗程应为 52 周，如以 MRI 评分系统作为延缓放射学进展的评估指标，疗程则应不少于 24 周。对于 RA 这种慢性且容易复

发的疾病，建议疗程结束后应随访 52 周以上。由于随访时间较长，随访过程中要注意记录患者用药及生活方式变化的情况。

4. 含有毒性成份的中药新药研究的随访

当中药新药中含有毒性成份时，因其不良反应的潜伏期长短不一，应根据不同药物特点、不良反应具体情况作出分析。如果出现不良反应与有毒成份常见毒副作用相符合，则有助于确定因果关系；如果不相符合，也要考虑是否有新的不良反应发生。不良反应能否减轻与消失，有利于因果关系的判断，但要注意不良反应的消失也有一个过程。

一旦疑为不良反应，应进行随访，随访时间应根据不良反应程度轻重不同而定。对轻度不良反应，要随访到不良反应的消失；对程度比较重的不良反应，除观察到不良反应消失时，要继续观察随访；重度不良反应则应作较长时间的随访，时间根据具体情况而定。一般在可以预料到的不良反应（从该药的药理、临床预试验或临床试验中可以预料的药物不良反应）随访时间比较容易设定。而对不可预料的不利反应及迟发不良反应则随访时间不易确定，就需要对受试者及其家属讲清不良反应监测的意义，并要求与研究者配合，一旦发现异常情况及时报告与联系。

（七）有效性指标

新药研究应根据新药的不同临床定位来选择具体的疗效指标。定位在改善临床症状或体征的新药研究，常以 1 种临床症状或体征的改善作为疗效指标；而定位在改善病情和延缓放射学进展的新药研究应采用多个疗效指标，可以根据试验目的选择 1 个

主要疗效指标和多个次要疗效指标。由于中医证候疗效是具有中医特色的疗效指标，复方新药制剂与中医证候存在“方证对应”的关系，故中医证候疗效也可作为有效性指标。

1. 定位在改善临床症状或体征的新药研究

用于评价临床症状或体征的有效性指标需被公认，原则上应当是国际国内公认的评价指标，如改善关节疼痛，可选择视觉模拟评分法或疼痛数字分级法等疼痛评估法；如改善关节肿胀、关节压痛或晨僵等症状或体征，可考虑采用国内公认的行业标准；如改善疲乏症状，可选择疲劳严重度量表等国际公认量表；等等。由于很多症状或体征尚无可参考的公认评价指标，也可以考虑使用单项症状或体征的消失率来进行有效性评价。

同时改善多个症状和体征的新药研究，也可以考虑在选择单一症状、体征疗效指标的基础上，同时采用复合疗效指标，如临床疾病活动指数（Clinical Disease Activity Index, CDAI）关节压痛数（28）、关节肿胀数（28）、患者对疾病活动的整体评估（VAS 评分，单位 100mm）、医生对疾病活动的整体评价（VAS 评分，单位 100mm），四个变量的平均数即为 CDAI。该评分系统不使用急性时相炎症指标，可随时在诊室中进行，无需等待。

2. 定位在改善病情的新药研究

2.1 疾病活动度

疾病活动度（Disease Activity Score, DAS）评分是欧洲抗风湿病联盟（the European League Against Rheumatism, EULAR）推荐的目前较为常用的 RA 疾病活动度评价指标，为低、中、高

疾病活动度和病情缓解设定了阈值，不仅可以用于疗效评价，还可以用于 RA 病情的监测。

2.2 ACR 反应标准

美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR) 推荐的 RA 病情改善的 ACR 标准可用于衡量疾病改善程度，将治疗效果分为改善、进步和明显进步。ACR 反应标准目前被推荐用于评定 RA 病情的改善情况，现已广泛用于临床试验结果的评判。

3. 定位在延缓放射学进展的新药研究

放射学进展评价，目前最为公认的是修订的 Sharp 评分、Larsen 评分等，应以 52 周作为评价时点。MRI 评分系统 (RA MRI scoring system, RAMRIS.) 能更早期地评价放射学进展，可以在 24 周评价 RA 骨侵蚀的进展。

4. 其他可选择的有效性指标

4.1 症状或体征的消失率

症状或体征的消失率是指单项症状或体征，如关节疼痛、关节肿胀、关节压痛、关节屈伸不利、晨僵等的消失率。

4.2 基于病人报告的临床结局测量系统

基于病人报告的临床结局 (Patient-Reported Outcomes, PRO) 量表以 RA 患者自身感受的测量为切入点，是我国应用国际上 PRO 量表研制的技术和方法，重视中医在临床诊疗过程中病人自我评价的结果，确立躯体状态、心理状态及社会健康三方面的评价体系，所列条目包含了关节疼痛、关节肿胀、关节发热、关

节僵硬、关节活动不利、疲乏、肌肉酸痛、食欲差、烦躁易怒和心情沮丧等。PRO 量表作为测量工具，是现有临床疗效评价方法的重要补充。

4.3 健康评定问卷

健康评定问卷 (Health Assessment Questionnaire, HAQ) 是以病人为中心的临床结局评估量表，已在许多不同的领域起到了重要作用，尤其是风湿病领域中，已被美国风湿病学会批准用于 RA 临床试验中患者躯体功能的评估，经常用于临床试验、注册登记以及临床实践中。HAQ 有三种版本，在 RA 疾病中应用最为广泛、最为频繁的是简化的 HAQ 量表，包括健康评定问卷残疾指数 (Health Assessment Questionnaire-Disability Index Score, HAQ-DI) 等 4 方面内容，其中最常用的是 HAQ-DI。

4.4 简化的疾病活动性指数

简化的疾病活动性指数 (Simplified Disease Activity Index, SDAI) 是相对较新的综合评分系统。SDAI 的计算项目包括：关节压痛数 (28)、关节肿胀数 (28)、患者对疾病活动的整体评估 (VAS 评分，单位 100mm)、医生对疾病活动的整体评价 (VAS 评分，单位 100mm) 以及 C-反应蛋白，五个变量的平均数即为 SDAI。

4.5 肌肉骨骼超声

肌肉骨骼超声可以直接观察关节内改变，已经成为 RA 病情监测中最重要的手段之一。RA 新药研究可采用彩色多普勒技术对滑膜炎进行随访评价，目前常用的为 2001 年的 Sukudlarek 标准。

（八）安全性指标

1.一般安全性指标

新药研究应根据新药的处方、药物特点和前期研究结果来选择具体的安全性指标，具体参见《中药新药临床研究一般原则》。应根据试验目的的不同，设计访视的时点。另外，如药物可能出现潜在远期不良反应，应在试验结束后一定时期，设置随访观察期。

当中药新药与其他 DMARDs 药物联合、进行加载试验研究时，尤其要注意药物联合使用的安全性问题。外用新药研究还应关注对受试者用药部位皮肤的刺激情况。

2.常用毒性药材的安全性考虑

新药处方中含有毒药物时，还应根据其具体毒副作用来有针对性地选择安全性监测指标，具体如下：

试验药物组成中含有可能引起肾损害的中药，如雷公藤、马兜铃、天仙藤、昆明山海棠、草乌、附子、寻骨风等，应排除有肾损害病史、肾功能异常或尿常规异常者，应在入组前及用药、随访过程中严格监测肾功能、尿常规等，并适当增加监测频率。

试验药物组成中含有可能引起肝损害的中药，如雷公藤、蜈蚣、大枫子、昆明山海棠等，应排除有肝损害、或肝功能异常者，应在入组前及用药、随访过程中严格监测肝功能（总胆红素、直接胆红素、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、 γ -谷氨酰转移酶、碱性磷酸酶等），并适当增加监测频率。

试验药物组成中含有可能引起心血管系统损害的中药，如川

乌、草乌、附子等，应排除有心脏病史者，应在入组前及用药、随访过程中定期监测血压、心电图、超声心动图，以及肌酸激酶、乳酸脱氢酶、肌酸激酶同工酶等生化检查，必要时检测动态心电图、运动平板试验等。

试验药物组成中含有可能引起神经系统损害的中药，如川乌、草乌、蓖麻子、马钱子等，应排除神经病史患者，应在入组前及用药、随访过程中定期监测神经系统功能及神经系统症状、神经系统体格检查、血压、体温、红细胞胆碱酯酶活性等指标，必要时行脑电图、诱发电位、肌电图等检查。

试验药物组成中含有可能引起生殖系统损害的中药，如雷公藤、昆明山海棠等，应排除有生育要求的受试者以及孕龄期或妊娠的女性，同时应关注对受试者生殖系统的影响，如记录女性患者月经的变化情况，在女性受试者入组时还应对孕龄期女性筛查妊娠试验，对男性患者则应检测精子数量、活性等。

试验药物组成中含有可能引起消化系统损害的中药，如川乌、草乌、马钱子、雷公藤、昆明山海棠和虫类药物等，应排除有消化道出血史患者，应在入组前及用药、随访过程中询问受试者的胃肠道不适症状，如腹（胃）痛、腹（胃）胀、食欲下降、恶心、呕吐、腹泻、便秘等，必要时进行胃镜、肠镜等检查。

试验药物组成中含有可能引起血液系统损害的中药，如雷公藤、昆明山海棠和青风藤等，应排除有血液系统疾病史患者，应在入组前及用药、随访过程中监测受试者的血常规中各项指标的变化情况，尤其是白细胞、血小板等，并适当增加监测频率。

试验药物组成中含有可能引起过敏反应的中藥时，应排除过敏体质的患者，并在入组后用药、随访过程中询问受试者的皮肤过敏症状，如皮疹、瘙痒、水泡等。

（九）合并用药

基于目前 RA 治疗理念和临床研究进展，患者常常联合应用多种药物进行治疗，中藥新药研究需要严格限定受试者的合并用药。目前治疗 RA 临床常用药物主要分为改善症状的 NSAIDs 药物和改善病情的 DMARDs 药物，提倡早期治疗、联合用药、强化治疗。由于 DMARDs 起效缓慢，常需使用 NSAIDs 来减轻关节炎症症状，糖皮质激素来诱导缓解。近年来，生物制剂的研发使用在进一步控制病情进展、达到病情缓解或最小的疾病活动度方面带来了希望。

1.对入组时合并用药的限定

由于 RA 患者在就诊时常常应用 NSAIDs、多种 DMARDs、糖皮质激素、甚至是生物制剂，故纳入、排除标准还必须对治疗 RA 的合并用药作出规定，以减少对疗效判定的影响。同时还要注意这些合并用药常见的不良反应，如胃肠道反应、肝功能损害、血细胞减少、皮疹等对新药安全性评价的影响。

1.1 对 NSAIDs 药物的限定

NSAIDs 药物具有异质性，不同的患者对不同种类、不同剂量的 NSAIDs 药物治疗反应差别很大。对入组时已经应用的 NSAIDs 药物的种类和剂量作出统一规定缺乏依据，目前只能建议尝试规定：如已服用 NSAIDs 药物，则剂量至少已稳定 4 周，

如未服用，则至少已 1 周末服。

1.2 对 DMARDs 药物的限定

虽然 DMARDs 药物联合用药（两种联合或三种联合）比单用具有更好的疗效，但为减少对新药疗效判定的影响，应尽量选择只应用 1 种 DMARDs 药物的患者，用药时间应在 3 个月以上，且保持剂量稳定。

1.3 对糖皮质激素的限定

糖皮质激素不仅具有抗炎作用，还能改善 RA 患者的病程，但由于糖皮质激素的中长期毒副作用不容忽视，应谨慎使用并且最好短期应用，故在新药试验中对正在使用糖皮质激素的患者要进行条件限定，如接受泼尼松（龙）（ $\leq 10\text{mg/d}$ ）或等量激素治疗的患者进入研究前剂量稳定至少 30 天并且在以后的治疗中维持不变。

1.4 对生物制剂的限定

目前关于使用生物制剂应如何持续应用或减停，临床数据较少，尚无共识。为增加患者的依从性，同时减少对疗效的影响，建议排除正应用生物制剂的患者。

2. 对试验期间合并用药的限定

受试者在试验期间不能同时使用与试验药物功能主治相同或相似的中药。对于入组时已应用的药物应保持剂量、用法不变，除试验过程中因 RA 病情加重而退出的患者，原则上不可以更换或加用 DMARDs 或糖皮质激素。

2.1 对止痛药物的限定

由于 RA 病情常常反复，试验期间患者的疼痛症状不能忍受

需加用止痛药物时，除了以改善疼痛相关症状为定位的新药研究外，其他新药研究可以考虑选用仅具有止痛作用、且抗炎及改变病情作用较弱的药物，如对乙酰氨基酚等。

2.2 注意合并用药对新药安全性的判定

试验过程中的合并用药常常影响对新药安全性的判定，如合并应用 NSAIDs 药物的患者常常出现胃肠道不适症状；合并应用 DMARDs 除出现胃肠道不适症状外，还常常出现肝功能异常、血细胞减少、皮疹等；合并应用糖皮质激素可见白细胞、中性粒细胞上升等等，应予以关注。

（十）有效性指标评估中的质量控制

随着对 RA 疾病特点及治疗学的深入研究，越来越多的组合疗效评价指标替代了单个指标。而这些组合指标中包含的一些主观指标在临床操作时的质量控制至关重要。

在 ACR 反应的 7 条标准中，“医生对疾病活动的总体评价”这一条目前没有规范的操作共识，由于每个医生诊治经验的不同，易导致测量偏倚的出现，建议对负责结果测量的临床研究者进行培训，以保证结果可靠性。

在疼痛视觉模拟量表的评价时，建议在制定临床研究方案时规定以患者对疼痛的总体评价为标准，并限定时间，如过去的一周中的平均疼痛程度。而对于单纯外用药的新药临床试验，也可以考虑以用药关节的疼痛为标准评分，如多个关节用药，可以以疼痛最重的关节评分，并且在以后的访视时保持不变。

功能评价通常包括日常各项活动，其功能正常与否应以从前

的活动水平为参照。目前多采用美国风湿病学会推荐的 HAQ 问卷。HAQ 可由受试者自行填写，或通过电话访谈、面对面访谈完成。量表使用者均应事先进行培训和考核，并经过一致性检验，保证量表评价的可靠性和可重复性。

四、附录

（一）西医诊断标准

1.1987 年美国风湿病学学会分类标准

- （1）晨僵：关节及其周围僵硬感至少持续 1 小时；
- （2）3 个或 3 个以上关节区的关节炎：医生观察到下列 14 个区域（左侧或右侧的近端指间关节、掌指关节、腕、肘、膝、踝及跖趾关节）至少同时有 3 个关节区的软组织肿胀或积液（不是单纯骨隆起）；
- （3）手关节炎：腕、掌指或近端指间关节炎中，至少有 1 个关节软组织肿胀；
- （4）对称性关节炎：两侧关节同时受累（双侧近端指间关节、掌指关节及跖趾关节受累时，不一定绝对对称）；
- （5）类风湿结节：医生观察到在骨突部位，伸肌表面或关节周围有皮下结节；
- （6）类风湿因子阳性：任何检测方法证明血清类风湿因子含量异常，而该方法在正常人群中的阳性率小于 5%；
- （7）放射学改变：手和腕的后前位相上有典型的类风湿关节炎放射学改变：必须包括骨质侵蚀或受累关节及其邻近部位有明确的骨质脱钙。

以上 7 条满足 4 条或 4 条以上持续时间 ≥ 6 周，并排除其他关节炎即可诊断。

2.2010 年美国风湿病学学会/欧洲抗风湿联盟的分类标准

(1) 受累关节

1 个大关节 (0 分);

2—10 个大关节 (1 分);

1—3 个小关节 (有或没有大关节) (2 分);

4—10 个小关节 (有或没有大关节) (3 分);

超过 10 个关节 (至少 1 个小关节) (5 分)。

(2) 血清学 (至少需要 1 项结果)

RF 和抗 CCP 抗体阴性 (0 分);

RF 和抗 CCP 抗体，至少有一项阳性，滴度 ≤ 3 倍正常值高限 (2 分);

RF 和抗 CCP 抗体，至少有一项阳性，滴度 > 3 倍正常值高限 (3 分)。

(3) 急性期反应物 (至少需要 1 项结果)

CRP 和 ESR 均正常 (0 分);

CRP 或 ESR 异常 (1 分)。

(4) 症状持续时间

< 6 周 (0 分);

≥ 6 周 (1 分)。

积分大于 6 分即可诊断为 RA，以上标准适合目标人群：有至少 1 个关节具有明确的临床滑膜炎 (肿胀); 具有滑膜炎，用

其他疾病不能得到更好解释。注：抗 CCP 抗体：抗环瓜氨酸肽抗体；受累关节数（压痛和肿胀）不包括远端指间关节、第一腕掌关节和第一跖趾关节等骨性关节炎常受累关节；小关节指掌指关节、近端指间关节、第二至第五跖趾关节、第一指间关节和腕关节，大关节指肩、肘、髋、膝和踝关节。

（二）中医证候诊断标准

参照目前行业的公认标准，以下证候具备主症两条；或主症一条，次症两条，结合舌脉可诊断。

1. 风湿痹阻证

主症：①关节疼痛、肿胀，游走不定；②关节疼痛、肿胀，时发时止。

次症：①恶风，或汗出；②头痛；③肢体沉重。

舌脉：舌质淡红，苔薄白，脉滑或浮。

2. 寒湿痹阻证

主症：①关节冷痛，触之不温，皮色不红；②疼痛遇寒加重，得热痛减。

次症：①关节拘急，屈伸不利；②肢冷，或畏寒喜暖；③口淡不渴。

舌脉：舌体胖大，舌质淡，苔白或腻，脉弦或紧。

3. 湿热痹阻证

主症：①关节肿热疼痛；②关节自觉热感，触之热感。

次症：①关节局部皮色发红；②发热；③心烦；④口渴或渴不欲饮；⑤小便黄。

舌脉：舌质红，苔黄腻或黄厚，脉弦滑或滑数。

4.痰瘀痹阻证

主症：①关节肿痛日久不消；②关节局部肤色晦暗，或有皮下结节。

次症：①关节肌肉刺痛；②关节僵硬变形；③面色黯黧；④唇暗。

舌脉：舌质紫暗或有瘀斑，苔腻，脉沉细涩或沉滑。

5.瘀血阻络证

主症：①关节刺痛，疼痛部位固定不移；②疼痛夜甚。

次症：①肢体麻木；②关节局部色暗；③肌肤甲错或干燥无泽。

舌脉：舌质紫暗，有瘀斑或瘀点，苔薄白，脉沉细涩。

6.气血两虚证

主症：①关节酸痛或隐痛，伴倦怠乏力；②面色不华。

次症：①心悸气短；②头晕；③爪甲色淡；④食少纳差。

舌脉：舌质淡，苔薄，脉细弱或沉细无力。

7.肝肾不足证

主症：①关节疼痛，肿大或僵硬变形；②腰膝酸软或腰背酸痛。

次症：①足跟痛；②眩晕耳鸣；③潮热盗汗；④尿频、夜尿多。

舌脉：舌质红，苔白或少苔，脉细数。

8.气阴两虚证

主症：①关节肿大伴气短乏力；②肌肉酸痛，口干眼涩。

次症：①自汗或盗汗；②手足心热；③形体瘦弱，肌肤无泽；
④虚烦多梦。

舌脉：舌质红或有裂纹，苔少或无苔，脉沉细无力或细数无力。

（三）X 线分期标准

根据关节破坏程度将 X 线改变分为Ⅳ期（前冠有*号者为必备条件）：

I 期

- 1.*X 线检查无破坏性改变；
- 2.可见骨质疏松。

II 期

1.*骨质疏松，可有轻度的软骨破坏，有或没有轻度的软骨下骨质破坏；

- 2.*可见关节活动受限，但无关节畸形；
- 3.邻近肌肉萎缩；
- 4.有关节外软组织病损，如结节和腱鞘炎。

III 期

- 1.*骨质疏松加上软骨或骨质破坏；
- 2.*关节畸形，如半脱位，尺侧偏斜，无纤维性或骨性强直；
- 3.广泛的肌萎缩；
- 4.有关节外软组织病损，如结节或腱鞘炎。

IV 期

- 1.*纤维性或骨性强直；

2.III 期标准内各条。

(四) 关节功能分级

I 级：日常活动完全不受限（包括生活自理、工作和非职业活动）；

II 级：日常活动及工作不受限，但非职业活动受限；

III 级：日常生活不受限，但工作和非职业活动受限；

IV 级：日常生活、工作及非职业活动均受限。

日常生活包括穿衣、进食、洗澡、梳妆等；工作包括上班、上学、家政等；非职业活动包括娱乐和休闲等。

(五) DAS28 评分

$$\text{DAS28(ESR)} = 0.56 \times \sqrt{\text{TJC28}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SJC28}} + 0.70 \times \ln(\text{ESR}) + 0.014 \times \text{GH}$$
$$\text{DAS28(CRP)} = 0.56 \times \sqrt{\text{TJC28}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SJC28}} + 0.36 \times \ln(\text{CRP}+1) + 0.014 \times \text{GH} + 0.96$$

TJC28：28 个关节中的疼痛关节个数；

SJC28：28 个关节中的肿胀关节个数；

ESR：血沉；

CRP：C 反应蛋白；

GH：患者对疾病活动的整体评估（VAS 评分，单位 100mm）

疾病活动度阈值：高度：>5.1；

中度：>3.2 且 ≤5.1；

低度：>2.6 且 ≤3.2；

缓解：≤2.6。

(六) ACR 反应标准

需要：

关节压痛数改善程度

关节肿胀数改善程度

并且下列 5 项中 3 项改善程度：

患者对疼痛的评价

患者对疾病活动的总体评价

医生对疾病活动的总体评价

患者对身体功能的评价 (HAQ)

急性期反应物的数值 (ESR、CRP)

各项指标的改善百分率 = (治疗前值 - 治疗后值) / 治疗前值 × 100%

ACR20：关节压痛数改善程度及关节肿胀数改善程度 ≥ 20%，其余 5 项中至少 3 项改善程度 ≥ 20%。

ACR50：关节压痛数改善程度及关节肿胀数改善程度 ≥ 50%，其余 5 项中至少 3 项改善程度 ≥ 50%。

ACR70：关节压痛数改善程度及关节肿胀数改善程度 ≥ 70%，其余 5 项中至少 3 项改善程度 ≥ 70%。

(七) CDAI 评分

$CDAI = (TJC28 + SJC28 + GH + EH) / 4$

TJC28：28 个关节中的疼痛关节个数；

SJC28：28 个关节中的肿胀关节个数；

GH：患者对疾病活动的整体评估 (VAS 评分, 单位 100mm)；

EH: 医生对疾病活动的整体评价 (VAS 评分, 单位 100mm)

疾病活动度阈值: 高度: >22;

中度: >10 且 ≤22;

低度: >2.8 且 ≤10;

缓解: ≤2.8。

(八) SDAI 评分

SDAI= (TJC28+SJC28+CRP+GH+EH) /5

TJC28: 28 个关节中的疼痛关节个数;

SJC28: 28 个关节中的肿胀关节个数;

CRP: C 反应蛋白;

GH: 患者对疾病活动的整体评估 (VAS 评分, 单位 100mm);

EH: 医生对疾病活动的整体评价 (VAS 评分, 单位 100mm)

疾病活动度阈值: 高度: >26;

中度: >11 且 ≤26;

低度: >3.3 且 ≤11;

缓解: ≤3.3。

(九) HAQ-DI 量表

在过去的一周内您进行下述活动	0=无困难	1=有些困难	2=很困难	3=不能进行
1 自己穿衣服, 包括系鞋带和纽扣?				
2 自己梳头?				
3 不用手支撑, 从椅子上自己站起来?				

在过去的一周内您进行下述活动	0=无困难	1=有些困难	2=很困难	3=不能进行
4 不需要别人的帮助，自己上下床？				
5 切肉或切菜？				
6 举杯饮水？				
7 开瓶盖？				
8 在户外平地上行走？				
9 上五个楼梯台阶？				
10 自己洗澡，并且擦干身体？				
11 从马桶座上自己起来或坐下？				
12 蹲下拾起地上的东西？				
13 伸手摘下衣架上的衣帽？				
14 开关水龙头？				
15 做家务事如扫地？				
16 在您愿意散步时，行走 2 公里？				
17 如果您愿意，参加一些休闲或体育活动？				
18 逛商场？				
19 自己上下汽车、火车、公交车或飞机？				
20 晚上睡好觉？				

(十) 2010 美国风湿病学学会/欧洲抗风湿联盟的 RA 临床研究的缓解定义

任何时间点，患者满足以下标准即可视为临床缓解：

疼痛关节数 ≤ 1 ；肿胀关节数 ≤ 1 ；CRP $\leq 1\text{mg/dl}$ ；患者总体评估 ≤ 1 （0-10cmVAS）。

（十一）PRO 量表

1. 您感觉关节疼痛程度如何？
☐ 完全没有 ☐ 疼痛较轻 ☐ 疼痛较重，可以忍受
☐ 疼痛很重，难以忍受
2. 您感觉关节肿胀程度如何？
☐ 无 ☐ 很轻 ☐ 较重 ☐ 极重
3. 您感觉晨起关节僵硬持续多少时间（活动多长时间关节僵硬可以缓解）？
☐ 无 ☐ ≤ 1 小时 ☐ > 1 小时且 ≤ 2 小时 ☐ > 2 小时
4. 与其他关节相比，您的疼痛关节触摸是否发热？
☐ 不热 ☐ 触摸有热感，但不觉发热 ☐ 触摸热，且自觉发热
☐ 触摸热，且关节局部红热
5. 您上肢关节活动（端碗、提物、梳头等）有困难吗？
☐ 无困难 ☐ 有困难 ☐ 很困难 ☐ 完全不能
6. 您下肢关节活动（蹲起、上下楼梯、平地行走）有困难吗？
☐ 无困难 ☐ 有困难 ☐ 很困难 ☐ 完全不能
7. 在日常生活、工作中，您感觉疲劳吗？
☐ 无疲劳 ☐ 有疲劳 ☐ 很疲劳 ☐ 非常疲劳，不能干任何事
8. 您感觉肌肉酸痛吗？
☐ 无 ☐ 偶尔 ☐ 经常 ☐ 几乎总是
9. 您感觉胃口如何？
☐ 很好 ☐ 有点差 ☐ 很差 ☐ 一点胃口都没有

10.您感觉烦躁不安或情绪低落吗？

☐几乎没有 ☐偶尔 ☐常常 ☐几乎总是

11.您日常生活或工作、学习有困难吗？

☐无困难 ☐有困难 ☐很困难 ☐完全不能